

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

612

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

DRACOPOULOS Nicolas

Né le 20 Décembre 1915, à Istanbul (Turquie).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MÉTHÉMOGLOBINÉMIE CHRONIQUE
INTRA-GLOBULAIRE
CONGÉNITALE ET FAMILIALE

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, Boulevard Saint-Germain, 91

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

DRACOPOULOS Nicolas

Né le 20 Décembre 1915, à Istanbul (Turquie).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MÉTHÉMOGLOBINÉMIE CHRONIQUE
INTRA-GLOBULAIRE
CONGÉNITALE ET FAMILIALE

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain, 91

1940



LE DOYEN ... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre Duval.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES ..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ..	
LAROCHE (G.) ..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU	FEY		
SEZARY			
	MM.		
EGALLE	Clinique obstétricale.		
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

*Dont je n'oublierai jamais les
sacrifices faits pour moi.*

*Bien faible témoignage de ma
profonde gratitude.*

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de clinique médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de présider cette thèse,
qu'il veuille bien accepter tous
nos remerciements.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CAMILLE LIAN

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui fut l'instigateur de ce
travail.*

*Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse affection
et toute notre reconnaissance
pour l'intérêt qu'il nous a porté.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
A LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Hommage reconnaissant.

Contribution à l'Etude de la méthémoglobinémie chronique intra-globulaire congénitale et familiale

INTRODUCTION

Deux cas d'une maladie étrange ou tout au moins fort rare, rapportés récemment à la Société Médicale des Hôpitaux par notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé Camille LIAN, nous ont conduit au travail que nous avons aujourd'hui l'honneur de présenter. Il s'agit de la méthémoglobinémie chronique intraglobulaire congénitale et familiale.

Nous avons procédé à des recherches d'antériorité dans la littérature française et dans la presse médicale internationale et, dès à présent, nous nous devons de signaler que, à notre connaissance, aucun cas français similaire à ceux que nous rapporterons n'a été enregistré dans le passé, et, qu'à l'étranger, les six cas signalés par notre Maître sont les seuls connus, sur lesquels, au moins, trois semblent échapper aux deux conditions particulières de la congénitalité et de la familiarité.

Le problème semble en lui-même relativement simple : des malades présentent dès leur naissance une méthémoglobinémie constatée par les examens de laboratoire. Mais, cette méthémoglobinémie n'a été décelée que parce que des examens définis ont été considérés indispensables en raison de la cyanose intense de ces mêmes malades.

Nous nous trouvons donc en face de cas dont l'aspect extérieur est le suivant :

Des enfants cyanotiques dont la couleur ne répond pas au bleu de la maladie de Fallot. La teinte tire sur le violet sans aucune composante pourpre ou rouge, contrairement à la teinte de la cyanose habituelle dans laquelle on devine un fond rouge vineux. La coloration générale se rapproche du brun foncé ou, pour mieux dire, est d'un violet foncé tirant sur le brun sale.

Tel est déjà l'habitus externe de ces malades. Mais, si des examens hématologiques soigneusement poussés, selon des méthodes rationnelles et exemptes de possibilités d'erreurs, permettent de mettre en lumière la méthémoglobinémie, celle-ci apparaît, et semble permanente et stable même en dehors de l'organisme. Nous nous sommes donc trouvés devant des cas dans lesquels la méthémoglobinémie était évidente provoquant, semble-t-il, une cyanose par-

ticulière dont les caractères diffèrent légèrement de la cyanose classique.

Nous avons voulu rechercher quels sont les caractères de la cyanose méthémoglobinémiqne et surtout quelles sont les opinions des auteurs quant à la pathogénie de cette cyanose. Nous avons été entraîné à étudier à ce propos la cyanose observée au cours de la chimiothérapie anti-bactérienne par les dérivés organiques du soufre dont les caractères sont étroitement similaires à ces cyanoses congénitales faisant l'objet de la communication de notre Maître.

Notre travail est forcément fragmentaire, en ce sens qu'il est probable que de nombreuses observations de cas similaires ont dû être faites et ont été confondues soit avec des cas de maladie bleue dépendant de la triade de Fallot, soit avec ce que certains ont voulu appeler la tétrade de Fallot sans preuves anatomiques convaincantes.

D'autre part, les méthodes de dosage de la méthémoglobine sont particulièrement délicates. Quelques procédés récents donnent des résultats suffisamment satisfaisants pour pouvoir aujourd'hui être considérés comme exacts, mais il faut avouer que dans de nombreux cas les causes d'erreur sont assez importantes pour fausser les résultats des examens et, sans l'aide de certains instruments précis, tel que le spectrophoto-

mètre Dyvon et Jobin, et des techniques infiniment précises, un tel dosage devient parfaitement hypothétique.

Nous nous basons dans cette étude sur quelques travaux de laboratoire qui ont été réalisés dans les meilleures conditions possibles, tant par les collaborateurs du Professeur agrégé LIAN, que par des expérimentateurs éprouvés, et, si nos conclusions se trouvent d'accord avec les constatations de certains auteurs étrangers, nous n'avons pas la prétention, chère à tant d'auteurs, de découvrir une maladie nouvelle : nous voulons simplement, dans les pages qui vont suivre, nous efforcer de démontrer que certaines cyanoses congénitales cryptogénétiques sont susceptibles de trouver dans les modifications sanguines elles-mêmes congénitales une étiologie chimiquement démontrable.

Quant à l'origine de ces modifications sanguines, l'anamnèse familiale serait peut-être susceptible de les expliquer. Il ne semble pas que, jusqu'à l'heure présente, une telle recherche ait été tentée, et notre seul désir serait que les quelques pages que nous consacrons à cette affection rare et étrange, puissent faire naître le désir chez ceux qui en seront les témoins, d'en rechercher les origines lointaines et cachées.

LES CYANOSSES CONGENITALES NON METHEMOGLOBINEMIQUES

Nous allons envisager dans ce chapitre, les cyanoses congénitales ne relevant pas de la méthémoglobinémie, de façon à bien limiter notre sujet.

Quelles sont les conceptions pathogéniques classiques qui peuvent venir à l'esprit devant un cas de cyanose congénitale ? Quelles bases anatomo-pathologiques peuvent être envisagées ? C'est ce que nous allons maintenant brièvement rappeler :

Chez un enfant, une cyanose apparaît dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie. D'emblée, elle atteint un maximum, ou, au contraire, n'apparaît que plus tardivement. Cette apparition peut se faire attendre 4 ans, 5 ans, ou même plus, ne se produire qu'au moment de la puberté, se faire brusquement, à la suite d'une émotion, d'un effort, d'une maladie infectieuse.

La cyanose peut être accentuée et généralisée, ou au contraire fort discrète. Sa coloration va du bleu foncé au bleu noirâtre. Elle peut n'apparaître qu'après

un effort, par exemple après le cri ou les larmes chez le nourrisson.

LIEBRECH, en 1863, puis KNAPP, GATH, BABINSKI ont préconisé l'examen ophtalmoscopique, qui montre les mailles du réseau rétinien dilatées, artères et veines ayant même coloration.

Le sang montre généralement une polyglobulie allant de 5 à 9 et 10 millions, les hautes valeurs étant généralement de pronostic grave. En même temps, existent une hyperglobulie, une densité et une viscosité augmentées, une augmentation de la crase sanguine.

La pathogénie de cette cyanose a été et est encore l'objet de discussions nombreuses, et nous verrons plus loin que, en ce qui concerne nos cas, ce n'est que par le perfectionnement de procédés d'investigation chimique que nous avons pu donner à la suite de notre Maître, une interprétation satisfaisante à des constatations cliniques.

SENAC, GORGAGNI, CORVISART, GINTRAC croyaient au mélange du sang artériel et du sang veineux.

BOUILLAUD, DUROLIEZ, POTAIN pensaient à la stase veineuse périphérique, alors que leurs adversaires croyaient à l'hématose insuffisante et à la polyglobulie.

LAUBRY rappelle que, pour qu'il y ait cyanose, il ne suffit pas qu'il y ait possibilité de mélange des

sangs, mais mélange effectif et surtout suffisant qui n'est souvent réalisé que quand existe un certain degré d'insuffisance cardiaque, qui domine la force des courants sanguins (PARAF).

La théorie de SENAC répond, cependant, à la majorité des cas. Mais dans d'autres, la stase sanguine périphérique intervient, en particulier lorsque la perforation des septa fait défaut, et qu'il existe une sténose pulmonaire pure, par exemple. Mais ces cas sont fort rares, comme sont rares les cas de méthémoglobinémie que nous étudions aujourd'hui.

Ces cyanoses liées à une malformation congénitale du cœur sont aisément diagnostiquées comme telles, par l'examen combiné auscultatoire, radioscopique, orthodiagraphique, électrocardiographique.

Dans ce dernier examen, on relève généralement pour les lésions du cœur droit un accident R très petit en I, de plus en plus grand en II et III; S exagère en I et de plus en plus petit en II et III (Lewis, Vaquez et Bordet).

Ce groupe de malformations comporte surtout la *communication interauriculaire* par arrêt de développement de la cloison avec persistance ou perméabilité du trou de BOTAL, la *communication interventriculaire* ou maladie de Roger, le *rétrécissement de l'artère pulmonaire*, la *persistance du canal artériel* (la

cyanose ici est exceptionnelle) et enfin le rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte dans lequel la cyanose, si elle existe, est limitée aux membres inférieurs.

Signalons enfin pour terminer cette brève révision, la maladie décrite par WINCKEL sous le nom de *cyanose ictérique apyrétique avec hémoglobinurie*, décrite par LAROYENNE et CHARRIN sous le nom de *maladie bronzée hématique*, par PARROT sous celui de *Tubulhémie rénale*, par LIOUVILLE sous celui d'*Ictère noir des nouveau-nés*, par BAR et GRAND-HOMME sous celui de *Maladie bronzée hématurique*.

Il s'agit, dans cette maladie rare, d'une toxi-infection probable, bien que NOBÉCOURT et P. MERKLEN n'ayant rien trouvé dans le sang ni dans les viscères, concluent à une origine inconnue, qu'il s'agisse d'une infection septique, de l'hérédosyphilis ou de toute autre cause.

Rappelons qu'il s'agit d'un ictère noir apparu brusquement en 24 à 36 heures, le troisième ou quatrième jour et au plus tard le quinzième après la naissance. La cyanose ictérique s'exagère par intervalles et l'enfant apparaît comme plombé. Les urines rares et foncées contiennent une quantité appréciable de sang souvent hémolysé et certains pédiatres discutent d'hématurie qui ne serait, d'après eux, qu'une hémoglobinurie.

La mort survient généralement en trois à quatre jours, la guérison, signalée dans quelques cas, est tout à fait exceptionnelle (LEREBoullet et de SAINT GIRONS).

OBSERVATIONS

Nous rapportons, dans leur forme intégrale, les deux observations présentées à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. C. LIAN, P. FRUMUSAN et SASSIER, le 7 juillet 1939. Nous nous réservons d'ajouter aux commentaires des auteurs que nous rapporterons dans un chapitre prochain, quelques considérations personnelles complémentaires :

OBSERVATION I

Le premier de ces deux sujets est entré d'urgence à l'Hôpital Tenon le 18 avril 1939.

Agé de trente-six ans, peintre en bâtiment, il était alors en proie à une dyspnée très vive, avec céphalée atroce et agitation, qui jointes à une cyanose extrêmement intense conférant à sa face une coloration presque noire, fit penser à une insuffisance cardiaque au cours d'une cardiopathie congénitale. Cependant, il n'existait aucun signe d'encombrement vasculaire périphérique ni aucune anomalie à l'examen objectif du cœur. Malgré ces discordances, l'interne de garde fit une saignée co-

pieuse qui entraîna rapidement une sédation de la dyspnée et de la céphalée.

Dans les jours qui suivirent, la dyspnée disparut complètement et la céphalée devint suffisamment supportable pour qu'il fut possible d'interroger et d'examiner ce malade à loisir.

Le symptôme majeur et d'ailleurs unique est, chez lui, une cyanose intense, particulièrement marquée à la face, aux pommettes, aux oreilles, au nez et surtout aux muqueuses : les lèvres, la langue, la face interne des joues, et plus accessoirement, les conjonctives sont colorées en bleu violet foncé.

La même coloration, un peu moins accentuée, est très visible aussi aux mains, et, en particulier aux ongles, ainsi qu'aux pieds. Elle se devine encore sur tout le reste du tégument.

Il s'agit d'une teinte un peu spéciale, qui n'est pas identique à celle des cyanoses habituelles. Le fait nous a frappé particulièrement, lorsque le hasard ayant amené dans notre service un malade atteint d'insuffisance ventriculaire droite avec cyanose accentuée, nous avons pu mettre côte à côte les deux sujets et les comparer.

La teinte de la cyanose habituelle, par augmentation de la quantité d'hémoglobine réduite, tout en tirant sur le violet, laisse deviner un fond rouge vineux. Chez notre malade, au contraire, la teinte violette ne comporte en aucune façon de composante pourpre ou rouge. Elle se rapproche plutôt du brun foncé et rappelle, à certains égards, tout en s'en écartant notablement, la teinte des

mélanodermies des cirrhoses bronzées ou de la maladie d'Addison. Bref, il s'agit d'un violet foncé tirant sur le brun sale.

La même coloration existe au fond d'œil, où l'ophtalmoscope permet encore de voir la dilatation marquée des veines rétiniennes, l'absence d'hémorragies et l'intégrité de la rétine.

Il est à noter tout de suite que cette cyanose ne s'accompagne d'aucune altération morphologique digitale et qu'il n'y a pas traces d'hippocratisme.

Ce qui était très particulier, c'est que cette coloration anormale des téguments et des muqueuses datait de la naissance : le malade était tout à fait formel sur ce point et sa mère, que nous avons pu interroger et examiner ultérieurement, nous confirmait entièrement ce fait important.

A vrai dire, l'intensité de la coloration, tout en étant assez fixe, aurait cependant été sujette à de petites variations. En particulier, elle s'accentue notablement à l'effort, ce que nous avons pu vérifier facilement.

En dehors de la cyanose, il n'existe pas grand'chose à noter. Le sujet a toujours été bien portant en dehors des maladies infantiles habituelles. Il a pu exercer, jusqu'à tout récemment, sa profession de peintre en bâtiment, ne se plaignant que de deux ordres de troubles fonctionnels, apparaissant tous deux de préférence aux efforts : de la dyspnée et de la céphalée. Ce n'est que dans les deux à trois mois qui ont précédé son hospitalisation que ces deux symptômes se sont exagérés.

Avant son entrée à Tenon, il a fait un court séjour à l'Hôpital Bichat, au cours duquel il nous dit avoir présenté un œdème généralisé qui aurait cédé aux médicaments toni-cardiaques.

Telle était l'histoire très simple de ce sujet.

La nature exacte de sa maladie paraît avoir été jusqu'ici complètement méconnue. On a pensé, semble-t-il, à une maladie bleue, à une cardiopathie congénitale. Il aurait été réformé pour « anémie des peintres ».

Devant cette cyanose datant de la naissance, le premier diagnostic qui vient à l'esprit, est, en effet, celui de cardiopathie congénitale. Mais cette hypothèse est immédiatement démentie : non seulement l'auscultation ne révèle absolument rien d'anormal, mais l'exploration radiologique et électrique du cœur ne décèle aucune perturbation. Il est vraiment difficile, dans ces conditions, de parler d'une cardiopathie congénitale même muette. Ajoutons que la mesure de la vitesse circulatoire à tous les modes se révèle absolument normale :

Dycholium	16 secondes
Saccharinate de soude	10 —
Ether	4 —
Fluorescéine	30 —

La pression veineuse mesure 13 cent. 5 d'eau, chiffre normal fort.

On pouvait alors penser, soit à une cyanose d'origine pulmonaire, soit à une affection sanguine. Mais l'exploration de l'appareil respiratoire est absolument négative, et, nous le verrons, l'hémogramme et le myélogramme

permettent de rejeter formellement le diagnostic de maladie de Vaquez.

Devant l'absence des causes habituelles d'augmentation de l'hémoglobine réduite, on était alors conduit à supposer chez lui la présence dans sa circulation d'un pigment sanguin pathologique. Hypothèse qui fut aussitôt confirmée par l'examen spectroscopique montrant la présence en quantité importante de méthémoglobine.

Nous ignorions alors l'existence de la méthémoglobinémie congénitale et familiale. Aussi, malgré le caractère congénital de la cyanose, nous sommes-nous efforcés de rechercher une intoxication chimique due à un agent méthémoglobinisant. Nous n'en avons pas trouvé traces. Il n'était pas possible non plus d'invoquer un de ces cas de méthémoglobinémie d'origine digestive tels qu'ils ont été étudiés et décrits par Stokvis, Par Talma, par Hymans van den Berg : jamais notre sujet n'avait présenté le moindre désordre digestif.

C'est alors que, par un interrogatoire plus poussé, le malade nous apprenait qu'un de ses frères possédait une coloration voisine de la sienne et qu'une enquête familiale approfondie venait nous donner la clef de la nature exacte de cette curieuse maladie.

OBSERVATION II

Le frère de notre malade, que nous avons pu examiner ultérieurement, est âgé de vingt-huit ans. Il présente une cyanose tout à fait comparable comme teinte à celle

de notre premier malade, mais nettement moins accentuée. Elle date également de la naissance. Elle a fait porter à tort un diagnostic de cardiopathie congénitale, dont il n'existe aucun symptôme clinique, radiologique ou électrocardiographique.

Les troubles fonctionnels qu'elle entraîne sont nettement moins intenses. Ce n'est qu'à l'occasion d'efforts violents que ce sujet ressent un peu de dyspnée ou de céphalée.

Chez lui aussi, l'analyse spectroscopique révèle la présence d'une quantité notable de méthémoglobine. Lui non plus n'a pas traces d'hippocratisme digital.

Ces deux sujets ont été l'objet d'investigations de laboratoire dont nous allons maintenant exposer les résultats.

1°. — METHEMOGLOBINEMIE. — La méthémoglobine a été dosée selon la méthode de P. DUBOST, qui a fait l'objet d'une récente publication au BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE. Nos premiers dosages ont été effectués très aimablement par M. DUBOST et Mlle ALLINE, des laboratoires de la Société Rhône-Poulenc, que nous sommes heureux de remercier très chaleureusement. Ultérieurement, ils ont été effectués par l'un de nous, selon la méthode de Dubost.

Cette méthode est d'ordre spectroscopique. Elle est basée sur la disparition de la bande de la méthéglobine, à mesure qu'on examine le liquide à une dilution plus grande. Elle nécessite l'emploi d'étalons contenant des

quantités variables de méthémoglobine pure, préparée *in vitro* à partir de l'hémoglobine selon le procédé de BALTHAZARD. Pour plus de détails, nous renvoyons à l'article sus-mentionné.

Par cette technique, nous avons pu fixer à 45 p. 100 de l'hémoglobine totale la quantité de méthémoglobine chez notre premier sujet (chiffre vérifié à deux examens différents) et à 35 à 40 p. 100, donc à un pourcentage nettement moins élevé, chez notre deuxième malade.

Ces dosages ont été contrôlés par la mesure simultanée de la capacité de fixation d'oxygène par le sang, selon la technique et à l'aide de l'appareil de VAN SLYKE.

Chez le malade n° 1, cette capacité est de 12 cc. 3 p. 100 d'oxygène, et chez son frère de 13 cc. 6 p. 100, donc nettement diminuée dans les deux cas, puisque le chiffre normal, chez l'homme, est de 20 à 22 cc. Le déficit est dû manifestement à la proportion d'hémoglobine transformée en méthémoglobine et impropre à l'hématose.

Un point important à préciser était celui du siège exact du pigment pathologique. Comme nous avons pu nous en assurer en effectuant l'examen successivement sur du sang total laqué et sur du sérum ou du plasma non hémolysé, la totalité de la méthémoglobine est renfermée à l'intérieur des globules rouges. Il n'y en a pas traces dans le plasma. Il s'agit donc bien d'une méthémoglobinémie intra-globulaire. On sait qu'il n'en est pas toujours ainsi et qu'on a pu observer, dans certains processus hémolytiques graves, la présence de méthémoglobine dissoute dans le plasma.

2°. — DONNEES HEMATOLOGIQUES. — a) GLOBULES ROUGES : deux faits sont à noter :

Tout d'abord, l'existence d'une tendance à la polyglobulie :

OBSERVATION I			OBSERVATION II
18 avril	6.500.000	hématies	»
18 mai	5.500.000	—	5.600.000 hématis
22 mai	5.450.000	—	»
26 juin	5.300.000	—	»

Ensuite l'existence d'altérations morphologiques : après centrifugation à 3.000 tours-minute pendant une heure, l'index hématocritique est de 65,2 p. 100, ce qui donne, pour un chiffre globulaire de 5.450.000, un volume moyen des hématies de 119,6 u³, chiffre nettement supérieur à la normale, qui n'excède pas 80 u³.

Le diamètre moyen des hématies est, lui aussi, nettement supérieur à la normale : 8 u, 1.

b) GLOBULES BLANCS : il y a tendance à l'hyperleucocytose avec éosinophilie :

OBSERVATION I		OBSERVATION II
Globules blancs	11.600 à 8.800	13.000
Polynucléaires neutrophiles .	69 p. 100	61
Polynucléaires éosinophiles ..	5	3
Lymphocytes	10	16
Monocytes	16	20

L'hémogramme décèle en somme, outre des altérations morphologiques des hématies, une tendance à la polyglobulie et à l'hyperleucocytose, sans doute réactionnelle, secondaire à la diminution de la capacité respiratoire du sang.

Le myélogramme confirme ces données en montrant une moëlle très érythropoïétique et avec une légère réaction myéloïde :

Polynucléaires neutrophiles	14,5	} 75,5 p. 100
Polynucléaires neutrophiles à un noyau allongé	17,5	
Métamyélocytes neutrophiles	20,5	
Myélocytes neutrophiles	13,5	
Myélocytes jeunes	5	
Promyélocytes neutrophiles	4,5	} 10 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	3,1	
Métamyélocytes éosinophiles	0,5	
Myélocytes éosinophiles	6	
Basophiles	0,5	
Myéloblastes	2	} 57,5 p. 100 éléments blancs
Monocytes	1,5	
Promonocytes	2	
Lymphocytes	8,5	
Mitoses de myélocytes	Nombreuses	
Normoblastes polychromatophiles	30,5	} 57,5 p. 100 éléments blancs
Normoblastes basophiles	3	
Macroblastés polychromatophiles	10,5	
Macroblastés basophiles	9	
Proérythroblastés	4,5	
Mitoses de normoblastés	Nombreuses	
Mégacaryocytes	0,5	
Mégacaryoblastés	0,5	
Cellules du réticulum	2	
Cellules du réticulum lymphoïdes	10	
Cellules du réticulum plasmocytaires	2,5	

Cependant, il n'y a pas d'exagération de la réticulocytose : on ne trouve que 1,5 p. 100 de réticulocytes.

Il n'y a pas de processus d'hémolyse : résistance globulaire normale, ainsi que la bilirubinémie. Pas d'urobilinurie.

Pas de processus hémorragique.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Il n'y a pas d'hémotoporphyrinurie.

3°. — DONNEES CHIMIQUES :

	OBSERVATION I	OBSERVATION II
Urée sanguine	0,45 — 0,30	0,38
Constante d'Ambard	0,063	»
Phénosulfonephtaléine, p. 100 .	55	»
Sérine	54,15	48,6
Globuline	25,35	29,6
S		
Rapport —	2,1	1,7
G		
Fibrinogène	2,66 — 3,14	2,28
Lipides	8,5	»
Cholestérol	2,1	1,25
Calcium	106,8	500
Fer, en milligrammes	700	»
Glycémie	0,85	0,82
Réserve alcaline, en volumes ..	47	»
Cl plasmatique	3,60	3,58
Cl globulaire	1,85	1,95

De l'ensemble de ces dosages, deux faits se dégagent :

1° L'augmentation du taux du fer sanguin.

Au lieu du chiffre normal d'environ 500 milligrammes, on trouve une augmentation importante : 580 milligrammes dans le cas II et, surtout, 700 milligrammes dans le cas I.

Cette hyperferrémie est certainement consécutive à la polyglobulie, très discrète dans un cas, plus marquée dans l'autre.

2° La baisse importante de la fibrinémie.

Au lieu du taux normal de 3,8 à 5 grammes que donne la technique de dosage mise au point par l'un de nous, on trouve des chiffres nettement insuffisants chez nos deux malades et qui évoquent chez eux l'idée d'une insuffisance hépatique, cliniquement tout à fait latente. La bilirubinémie, nous l'avons vu, est, d'autre part, normale. Deux autres épreuves d'exploration fonctionnelle du foie ont été effectuées sur le sujet I.

L'une d'entre elles, l'épreuve de la galactosurie provoquée, a donné une réponse normale.

L'autre, l'épreuve de l'élimination de l'eau de Vaquez et Cottet, a donné des résultats pathologiques, dans le sens de l'insuffisance hépatique :

	VOLUME en c. c.	DENSITÉ
21 heures à 7 heures	500	1,018
7 heures à 9 heures (absorption de 600 gr. d'eau)	380	1,020
9 heures à 21 heures	950	1,014

Comment interpréter ces résultats ? Ce qu'on peut affirmer, c'est qu'il existe chez nos deux malade une perturbation nette du fonctionnement hépatique. Mais est-elle en rapport avec l'affection congénitale et familiale ? Faut-il plutôt la mettre sur le compte d'une intoxication alcoolique, d'ailleurs peu intense, qu'avouent ces deux sujets ? C'est ce que nous ne pouvons dire avec certitude.

En conclusion, les diverses investigations précédentes, nous permettent de conclure qu'une partie importante

de l'hémoglobine est, chez nos malades, à l'état de méthémoglobine, pigment sanguin pathologique impropre à l'hématose, d'où une diminution importante de la capacité respiratoire du sang. Celle-ci entraîne sans doute une hyperactivité réactionnelle de la moëlle osseuse avec tendance à la polyglobulie.

Les anomalies de volume et de diamètre des hématies peuvent être considérées soit comme la conséquence de la polyglobulie (comparables alors à celles qu'on observe dans les cyanoses vraies); soit comme des stigmates de malformation globulaire qui cadreraient bien avec la nature congénitale, familiale et héréditaire de l'affection.

C'est ce dernier point que nous allons maintenant développer, en exposant les résultats que nous avons obtenus d'une enquête familiale aussi approfondie que nous l'ont permis les circonstances.

La mère de nos deux malades est actuellement âgée de soixante-deux ans. Elle ne connaît pas, parmi ses antécédents, de sujets cyanosés, sauf un de ses grands-pères, mort à soixante-deux ans, qui aurait eu toute sa vie une coloration légèrement violacée de la face.

Elle-même nous raconte qu'à l'âge de onze ans, on aurait remarqué chez elle une coloration anormale de la face et qu'une sage-femme aurait alors parlé de « maladie bleue ».

Actuellement, sa carnation est normale et son sang ne contient pas de méthémoglobine.

Bien portante, elle s'est mariée à seize ans avec un

homme bien portant, mais alcoolique invétéré. De cette union sont issus 10 enfants, auxquels on doit ajouter 4 fausses couches et 2 môles hydatiformes. Les fœtus issus de fausses couches étaient de coloration normale.

Mais, sur les 10 enfants, on note, à côté de 5 enfants normaux (3 du sexe masculin, 2 du sexe féminin), 5 enfants qui ont été cyanosés dès leur naissance et le sont ensuite restés. En dehors de nos deux sujets, il s'agit d'un sujet masculin mort à huit mois (de diarrhée), d'une petite fille morte à cinq ans (à la suite d'une broncho-pneumonie de la coqueluche) et d'une autre morte à dix-huit mois (de broncho-pneumonie de la rougeole) (voir tableau ci-contre).

○ sujet sain

● sujet méthémoglobinémiq

Done, sur 10 enfants :

○	3 garçons		} Normaux
○	3 garçons		
●	2 filles		} Cyanosés.
●	2 filles		

Bien que nous n'ayons bien entendu pas pu examiner les trois autres sujets cyanosés morts en bas âge, il ne fait pas de doute pour nous qu'il s'agissait bien aussi, dans ces 3 cas, de méthémoglobinémie.

Quant aux sujets non cyanosés, nous avons pu examiner l'aînée qui, si elle est entachée de tuberculose et a subi déjà une néphrectomie, ne présente aucune cyanose. Son sang ne contient pas de méthémoglobine décelable au spectroscope.

Le sujet de notre observation II a un enfant que nous

n'avons pu examiner, mais dont la coloration est, paraît-il, normale. De même, 3 des membres sains de la famille ont des enfants que nous n'avons pas vus, mais chez qui on nous a affirmé l'absence de cyanose.

Il ressort en somme de cette enquête que l'affection que nous étudions est bien de nature familiale et héréditaire. Le caractère pathologique s'est transmis à la moitié des enfants, sans prédilection pour le sexe. Tout permet de penser qu'il s'agit d'une maladie liée à la mutation d'un gène chromosomique, d'une maladie du génotype. Bien que l'étude d'une seule génération ne permette aucune conclusion formelle, il semble que le caractère pathologique se comporte, conformément aux lois de Mendel, comme un caractère dominant.

CAS ANTERIEURS

Parmi les six observations qui ont été relevées dans la littérature internationale, il semble que la première en date soit celle de LITARCZEK, AUBERT, COSMULESCO, COMANESCO et LITTARCZEK à propos de laquelle, cependant, il est nécessaire de faire quelques réserves.

Ce cas présenté sous le titre de : *Cyanose autotoxique par méthémoglobinémie intraglobulaire* et publié en 1930 dans *Le Sang*, concerne un turc de 36 ans observé à la clinique médicale de Bucarest en 1929, avec une intense cyanose généralisée.

L'observation signale que la cyanose a débuté insidieusement vers l'âge de 19 ans et que la coloration bleuâtre des téguments et des muqueuses alla, à partir de ce moment, en s'accroissant. Les téguments étaient sur toute leur surface d'un gris bleu violacé ressemblant à la teinte que prend la peau éclairée par une lampe à vapeur de mercure. La cyanose est plus accentuée au visage et aux extrémités, les yeux sont injectés, les lèvres et la muqueuse buccale d'une coloration bleu foncé.

Aucun signe fonctionnel clinique ou radiologique du côté de l'appareil respiratoire; du côté de l'appareil digestif quelques rares vomissements alimentaires. Légère hypertrophie du cœur gauche, faible prédominance gauche à l'électrocardiogramme. Rien d'autre de particulier à signaler. Le sang veineux s'est montré d'une coloration inattendue, bleu brunâtre, ne changeant pas malgré une agitation vive et prolongée à l'air. Les auteurs ont alors pensé à la possibilité d'un défaut de fixation de l'O₂ par l'hémoglobine du malade et sont arrivés à la suite de recherches extrêmement poussées aux conclusions successives suivantes :

La cyanose n'est pas due à une accumulation d'hémoglobine réduite comme dans les cas habituels, mais à la présence d'un pigment anormal donnant par lui-même aux téguments et aux muqueuses du malade leur coloration spéciale.

Rappelant ensuite qu'il ne s'agit pas dans ce cas d'une cyanose autotoxique antérogène due à la sulfhémoglobine comme dans les cas de STOKVIS et TALMA, de VAN DEN BERGH et GRUTTERINK, de BARCROFT et ses collaborateurs, les auteurs roumains parviennent à la seconde conclusion d'une cyanose autotoxique par méthémoglobinémie intra-globulaire.

Si nous avons à ce propos fait quelques réserves, c'est qu'il nous semble qu'en raison du fait que cette

cyanose n'est apparue chez le malade que vers l'âge de 19 ans, il semblerait qu'en raison de sa persistance même, on eut pu, par une orientation peut-être différente des recherches, déceler une étiopathogénie valable pour la méthémoglobinémie cyanosante.

Le second cas de la même année est celui rapporté par MILLER et concerne l'observation d'une fillette de 9 ans. Chez cette enfant, la cyanose semble avoir été congénitale, bien qu'elle n'ait fait l'objet d'une observation définie que vers l'âge de 9 mois. Dans ce cas particulier, l'auteur n'a pas pu retrouver de cas familiaux similaires. D'autre part, enfin, il semble que l'on puisse assigner chez cette enfant, une étiologie définie entérogène à la méthémoglobinémie : la malade était atteinte de constipation opiniâtre et aurait, dès le berceau, manifesté une telle tendance. Sans donc pouvoir affirmer que cette méthémoglobinémie cyanosante entrerait dans le cadre des cyanoses autotoxiques par méthémoglobinémie intraglobulaire, il ne reste pas moins qu'il semble là qu'il s'agisse d'un cas isolé que nous pouvons rattacher aux deux cas dont nous avons rapporté l'observation.

DIECKMANN rapporte en 1932 le cas d'une femme observée au cours de sa grossesse, et qui présentait une cyanose par méthémoglobinémie depuis sa naissance. Dans ce cas nettement congénital, il ne semble pas que

l'auteur ait recherché des similitudes dans la chaîne familiale. L'enfant né à terme et viable, était sain et non cyanotique.

HITZENBERGER, en 1933, rapporte le cas d'un malade cyanosé depuis son enfance et issu d'une famille dans laquelle les cas de malformations congénitales, soit corporéales, soit hématiques, ont été relevés par l'auteur :

En effet, deux des frères de ce malade avaient été atteints de cyanose congénitale et étaient morts en bas âge sans que, toutefois, l'auteur ait pu savoir qu'il s'agissait chez eux d'une cyanose « idiopathique », ou d'une cyanose classique par malformation congénitale du cœur. En outre, le malade examiné par HITZENBERGER était un débile mental, présentait des stigmates de dystrophie congénitale. Il a été signalé à l'auteur que les deux enfants morts étaient des nains.

VAN LIER, en 1933, soutient à UTRECHT une thèse remarquable dans laquelle il passe en revue les observations que nous venons de signaler à l'appui d'une observation personnelle concernant un cas de méthémoglobinémie cyanosante congénitale, dans laquelle, toutefois, aucune similitude n'a pu être retrouvée dans la chaîne familiale.

BENSLEY RHÉA et MILLIS ont présenté, en 1938, l'observation que nous connaissons comme la plus ré-

cente en date, dont la similitude avec nos observations s'avère importante : il s'agit, en effet, d'un frère et d'une sœur observés à l'Hôtel-Dieu de Montréal et atteints tous deux de cyanose par méthémoglobinémie intraglobulaire cryptogénétique congénitale et familiale. Nous devons, toutefois, regretter que ces auteurs n'aient pas tenté d'établir dans la lignée ascendante un tableau des anomalies congénitales qui eut peut-être permis de confirmer le caractère dominant de l'hérédité mendélienne de ce stigmatte pathologique.

ROLE DE LA METHEMOGLOBINEMIE DANS LA CYANOSE

Nous avons vu par l'étude succincte des cas antérieurs au nôtre que l'on avait constaté la cyanose dans la méthémoglobinémie : celle-ci, d'ailleurs, peut être idiopathique ou acquise ainsi que nous le verrons plus loin.

Toutefois, dès à présent, rappelons que toutes les observations étrangères comportent un certain nombre de traits essentiels dont la similitude avec nos deux cas est frappante :

Il existe une cyanose permanente fixe dont l'atteinte est très spéciale. Il n'existe pas d'hippocratisme digital. La méthémoglobine existe en quantité plus ou moins importante à l'intérieur des globules rouges et ce caractère intraglobulaire est un des plus importants à notre point de vue. D'autre part, la cyanose est dans presque tous les cas congénitale et, dans quelques-uns, de type familial et semblant suivre les lois de l'hérédité mendélienne à caractère dominant. Rappelons enfin que s'il existe une tendance à la polyglobulie, celle-

ci est inconstante et que, d'autre part, ces cyanoses par méthémoglobinémie se sont révélées résistantes à la thérapeutique. Nous verrons, d'ailleurs, plus loin quelles ont été les méthodes utilisées par nos prédécesseurs, ainsi que la tentative thérapeutique de notre Maître.

Le sérum de ces malades ne semble pas doué de propriétés méthémoglobinisantes. VAN LIER a eu le premier l'idée de rechercher l'existence ou la non existence de ces propriétés. Il a mis ce sérum après s'être assuré qu'il ne contenait pas de nitrites, en contact avec des globules rouges sains, et n'a pas observé de production de méthémoglobine. Cette expérience tentée par nous, tant avec le sérum qu'avec le plasma oxalaté de notre premier malade, n'a également donné aucun résultat.

Outre la présence dans le sang de nos malades du pigment pathologique, la méthémoglobine, il est également à noter que le globule rouge, support pigmentaire, présente une anomalie morphologique que l'on peut apparenter aux malformations globulaires enregistrées dans la plupart des dystrophies sanguines héréditaires.

La formation de méthémoglobine semble être liée à un trouble intime des processus d'oxydo-réduction. Si nous ne pouvons donner d'explication satisfaisante à la présence spontanée et permanente intraglobulaire

de cette méthémoglobine, nous pouvons, toutefois, supposer qu'il existe une viciation congénitale des processus oxydo-réducteurs agissant sur le pigment sanguin.

Quel est le mécanisme de formation de la méthémoglobine ? Quel est le rôle de ce pigment dans la constitution de la cyanose ?

Au contact de l'oxygène des alvéoles pulmonaires, l'hémoglobine s'oxyde en oxyhémoglobine. Toutefois, cette oxyhémoglobine est extrêmement instable et là où s'opère la combustion organique, l'oxygène est libéré facilement.

Il existe certains poisons qui ont la propriété de fixer l'oxygène sur l'hémoglobine et désormais le pigment produit n'est plus de l'oxyhémoglobine, mais de la méthémoglobine.

Le nombre des poisons méthémoglobinisants est élevé, parmi lesquels nous pouvons citer l'aniline, l'acétaniline, la phénacétine, le para-amino-phényl-sulfamide.

Dans d'autres conditions, l'oxygène peut se fixer sur le fer de l'hémoglobine sous forme de sulfhémoglobine ou de carboxyhémoglobine si l'oxyde de carbone intervient dans ce second cas comme catalyseur, ce rôle étant joué dans le premier cas par l'H₂S. Cet H₂S peut trouver son point de départ dans des fermentations intestinales, en particulier chez des sujets ayant

reçu des sulfates alcalins, ces laxatifs produisant à partir du contenu intestinal une production exagérée d'H₂S.

Une discussion s'est ouverte autour de la démonstration faite par MM. DUBOST et DUREL de la cyanose par para-amino-phényl-sulfamide démonstration basée sur la production de méthémoglobine par suite de la transformation des amines aromatiques en hydroxylamine qui conditionne la formation de méthémoglobine.

La contradiction apportée par MARSHALL et WALZL semble malheureusement reposer sur une argumentation d'ordre expérimental fragile en raison de la sensibilité insuffisante de certains procédés de recherches de la méthémoglobine utilisée par les contradicteurs. Nous ne devons pas oublier, en effet, que la méthémoglobine disparaît spontanément avec le temps lorsqu'elle est abandonnée à l'air, et ceci même en glacière. FERNET et DUBOST ont d'ailleurs montré que chez l'homme la quantité de méthémoglobine peut diminuer de 50 p. 100 après un séjour de 24 heures en glacière, la diminution étant encore plus rapide à la température ordinaire. Ces expérimentateurs ont par suite été conduits à examiner le sang de leur malade immédiatement après le prélèvement et ils croient que cette condition de recherches a permis de retrouver la méthémoglobine plus facilement.

MARSHALL et WALZL avaient émis l'opinion que le pouvoir fixateur d'oxygène du sang chez les malades cyanosés n'était pas diminué. Une série de recherches de FERNET et DUBOST sur la capacité respiratoire exprimée en centimètres cubes d'oxygène pour cent chez les malades cyanosés, leur a montré qu'il y avait une baisse notable chez ces malades du pouvoir fixateur de l'oxygène. Ils en concluent qu'il existe un lien réel entre le chiffre de méthémoglobine et la diminution du pouvoir fixateur de l'oxygène montrant bien qu'il s'agit non pas d'un pigment formé en dehors des globules rouges, mais d'une modification de l'hémoglobine intra-globulaire. La cyanose due à la présence de méthémoglobine est une entité pathologique réelle dont la vérification exige une recherche de la méthémoglobine aussitôt après le prélèvement et en utilisant des méthodes de recherches sensibles.

Nous ne voulons pas entrer ici dans la série des expériences ayant trait à des poisons méthémoglobinisants et nous ne voulons retenir qu'un aspect particulier du sujet ainsi traité : le chapitre de la capacité respiratoire.

DUBOST et DUREL écrivent que la capacité respiratoire diminue lorsque l'on constate de la méthémoglobinémie et de la cyanose prouvant que les phénomènes ont entre eux un lien réel. Ceci nous permettrait une

hypothèse pathogénique quant à la méthémoglobinémie congénitale et familiale : seule une malformation congénitale diminuant la capacité respiratoire de ce sujet, cette diminution provoquant une réduction du pouvoir fixateur de l'oxygène du sang des malades, et entraînant à sa suite la formation dans un globule rouge lui-même dystrophique du pigment pathologique, la méthémoglobine.

TENTATIVES THERAPEUTIQUES

Nous voulons simplement rappeler que les différents auteurs ont échoué dans leurs tentatives thérapeutiques et ont perdu de vue leurs malade sans les avoir améliorés. Citons en particulier, comme méthodes ayant abouti à un échec, l'administration de bleu de méthylène et celle de permanganate de potassium.

Nous avons vu qu'il s'agissait probablement dans l'étiopathogénie de cette curieuse maladie, d'un trouble intime des processus d'oxydo-réduction. Rappelons que la méthémoglobine est un pigment plus oxygéné que l'hémoglobine réduite et moins oxygéné que l'oxyhémoglobine. Si donc, il existe une viciation pathologique, une régulation physiologique des processus oxydo-réducteurs intéressant le pigment sanguin, une telle viciation peut entraîner à sa suite une présence temporaire ou permanente du pigment pathologique au sein de globules eux-mêmes dystrophiques, et, par conséquent, mieux aptes à fixer ce pigment.

C'est à l'acide ascorbique que l'on a demandé d'agir sur la régulation des oxydo-réductions, pour tenter de les ramener à leur norme physiologique.

Le malade n° 1 a reçu tous les jours, pendant trois semaines, par voie intraveineuse, une dose de 10 centigrammes d'acide ascorbique.

Les résultats de cette thérapeutique ont été assez curieux, car nous avons pu les suivre aussi bien *in-vivo* que *in-vitro*.

Chez le malade, on a constaté, comme il est assez fréquent de le faire chez certains pulmonaires recevant de l'acide ascorbique, une disparition presque totale de la dyspnée et, corrélativement, de la céphalée. Cette céphalée, en effet, semble appartenir au groupe des céphalées « d'effort physiologique » étudiées par CLAUDE et son école et liées à une hypertension intracrânienne à point de départ respiratoire. En même temps, le malade ressentait une impression de bien-être et d'euphorie. La pigmentation anormale subissait parallèlement une diminution marquée.

A ce moment, un nouvel examen hématologique et un examen de la capacité respiratoire, donnèrent les résultats suivants :

Méthémoglobinémie : réduction de 45 % à 26 % de la quantité totale d'hémoglobine.

Capacité respiratoire : 21 cc. d'oxygène %, soit normale.

Les résultats favorables de l'ascorbithérapie sont, d'ailleurs, confirmés par le fait qu'une interruption de

10 jours de l'administration d'acide ascorbique a été suivie d'un retour important de l'aspect cyanotique, la méthémoglobine remontant de 26 à 35 % de la quantité totale d'hémoglobine.

Poursuivant les recherches *in-vitro*, une double constatation fut faite :

En premier lieu et, contrairement aux faits rapportés par DUBOST, la méthémoglobine du sang de ce malade possédait une stabilité remarquable. Nous avons, en effet, rappelé que les méthémoglobines résultant de poisons méthémoglobinisants étaient très rapidement détruites dès exposition à l'air, et, qu'au bout de 24 heures, des quantités mêmes notables de méthémoglobine hématique étaient suffisamment réduites pour qu'il n'en persiste plus, à l'examen spectroscopique, que des traces à peine décelables. Par contre, la méthémoglobine du sang de notre malade, même exposée à l'air, ne diminue que d'une manière pratiquement insignifiante au bout de ce même laps de 24 heures.

Si, à ce sang comportant une proportion de 25 % de méthémoglobine, on ajoute des quantités d'acide ascorbique supérieures ou au moins égales à un taux de 0,05 pour 100 cc. de sang, la méthémoglobine disparaît presque entièrement au bout de 6 heures. Il est, toutefois, à noter que, au bout de 24 heures, la méthé-

moglobine est réapparue à un taux avoisinant le taux originel. L'explication semble résider dans le fait de la labilité particulière de la vitamine C qui, au contact de l'air, s'altère rapidement, et la réapparition tardive paradoxale de la méthémoglobine serait fonction de cette labilité.

Rappelons en outre que les injections intraveineuses ne sont nullement susceptibles d'obtenir dans le sang circulant, une proportion aussi élevée que la dose expérimentale de 5 cgr pour cent, dose qui assure la lyse de la méthémoglobine *in-vitro*. Mais *in-vivo*, les processus doivent être quelque peu différents et il n'est pas impossible de croire que l'introduction dans l'organisme, de quantités mêmes réduites d'acide ascorbique par voie veineuse, suffisent à libérer les quantités de vitamine C mises en réserve par les glandes endocrines, exocrines ou apocrines et qui ont été apportées à cet organisme par les facteurs alimentaires habituels. Cette introduction médicamenteuse agirait alors, non en vertu de ses fonctions de remplacement, mais comme excito-sécrétoire au même titre qu'une hormonothérapie à doses de stimulation (RANDOUX et SIMONNET). Ajoutons qu'il n'est pas possible, pour l'instant, de définir d'une manière précise les modalités d'action de la vitamine C sur l'anomalie pigmentaire de nos malades.

Enfin, rappelons que les auteurs ont constaté, à la

suite d'une interruption de 10 jours de l'ascorbithérapie et la reprise ultérieure de ce traitement, que la quantité d'acide ascorbique dosable dans les urines a paru déceler un certain degré de fixation anormale de la vitamine sans que l'on puisse parler d'une carence relative.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons apporté l'observation de deux frères atteints d'une affection familiale, héréditaire, la méthémoglobinémie intraglobulaire chronique cyanosante, qui sont à notre connaissance le septième et huitième cas ayant fait l'objet de publications dans la littérature internationale.

II. — La formation du pigment pathologique dans nos deux cas, ne semble liée ni à la présence de poisons méthémoglobinisants d'origine exogène, ni à une source entérogène de méthémoglobine.

III. — Les caractères essentiels de nos observations résident dans la fixité et la permanence de la cyanose violet foncé tirant sur brun sale, sans fond rouge vif et à son caractère congénital et familial; à l'absence d'hippocratisme digital; à la présence intraglobulaire de méthémoglobine; à la tendance à la polyglobulie; à la résistance à la thérapeutique.

IV. — Les recherches dans les antécédents et la collatéralité de nos malades permet de croire que nous

nous trouvons en présence d'un caractère pathologique dominant, suivant les lois de l'hérédité mendelienne.

V. — L'acide ascorbique administré à raison de 10 centigrammes par jour par voie intraveineuse, amène une réduction sensible de la proportion du pigment pathologique, une augmentation de la capacité respiratoire, une diminution marquée de la cyanose. L'interruption de cette thérapeutique permet un retour de la cyanose et une élévation du taux de la méthémoglobine.

VI. — Le parallélisme entre le taux de la méthémoglobine et celui de la proportion de méthémoglobine intracellulaire, permet de soulever l'hypothèse d'une malformation congénitale au niveau du réseau vasculaire intrapulmonaire, conditionnant l'oxygénation anormale de la crase sanguine. Il ne semble pas que nous puissions, en l'état actuel de l'expérimentation, offrir d'explication satisfaisante quant à la viciation des processus oxydo-réducteurs intéressant le pigment sanguin, ni quant à la part que prend la vitamine C, d'origine exogène ou mis en réserve dans l'organisme, dans ces processus.

VII. — S'il n'existe pas chez nos malades, de carence réelle en vitamine C, une carence relative a pu être décelée, dûe probablement à une fixation exagérée de cette exhormone. La parenté de la cyanose méthé-

moglobinémique avec la cyanose de la maladie d'Addison, nous permettrait alors de croire à un rôle fixateur anormal au niveau des capsules surrénales, sans que nous puissions apporter à cette hypothèse de démonstration.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
FIESSINGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSEY

BIBLIOGRAPHIE

- ARCHER et DISCOMBE. — *Lancet*, 21 août 1937, p. 432-35.
- BARCROFT. — *Journ. of Physiol.*, t. XXXIX, 1909, p. 118-148, p. 411-428.
- BARCROFT, DRYÈRE, MEAKINS et PARSONS. — *Quart. J. Méd.* 1926, vol. XIX, p. 257.
- BENSLEY, RHÉA et MILLS. — *Quart. J. M.* 1938, p. 325-330.
- BUCKMEISTER. — *Journ. of Phys.* 1914. Proceedings, T. XXII-XXIII.
- COLEBROOK et PURDIE. — *Lancet* 1937, n° 5.961, p. 1237-42, n° 5.962, p. 1291-93.
- CONNANT (J.-B.) et FISCHER (F.). — *J. Biol. Chem.*, T. LXII, p. 595-622, 1925.
- DIECKMANN. — *Arch. of intern. Med.*, T. L., p. 574-578, 1932.
- DISCOMBE (G.). — *Lancet*, 1937, n° 5.924, p. 626-27.
- DOUGLAS (C.-G.) et HALDANE (J.-S.). — *Journ. of Physiol.*, T. XLIV, 1912, p. 275-304.
- DUBOST (P.) et DUREL (P.). — *Ann. de Méd.*, T. 46, n° 1, Juin 1939.

- FABRE (R.). — *Traité de Physiol. norm. et pathol.*, T. VII, Masson 1928.
- FERNET, DUREL, DUBOST et PELLERAT. — *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, n° 8, Novembre 1938, p. 1715.
- GANTHEREAU (G.). — *Thèse de Paris* 1937.
- GLEYS (P.). — *Bull. Acad. Méd.*, 23 novembre 1937, p. 377.
- HALPERN et DUBOST. — *XVI^e Cong. Int. de Physiol.* Zurich, 1938, vol. II, p. 382. *La Médecine* 1938, p. 729.
- *Bull. Soc. Chim. biol.*, n° 5, mai 1939, p. 717-729.
- HITZENBERGER. — *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 1933, p. 85-96.
- KING (F.-H.) et LESLIE (A.). — *J.A.M.A.*, n° 25, p. 2.069, 18 juin 1938.
- LITARCZEK, AUBERT et COSMULESCO. — *C. r. Soc. Biol.* 1929, T. CI, p. 220, 222, 1929, T. CII, p. 159.
- LITARCZEK, AUBERT, COSMULESCO, COMANESCO et LITARCZEK. — *Le Sang*, vol. IV, p. 188-202, 1930.
- LIAN (C.), et FRUMUSAN (P.). — *Presse Médicale*, 9 mars 1938, p. 369.
- LIAN (C.), FRUMUSAN (P.) et SASSIER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juillet 1939.
- LIAN (C.), SASSIER, FACQUET (J.) et FRUMUSAN (P.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 avril 1936.
- MARSHALL et WALZL. — *Bull. John Hopkins'Hospital*, vol. LXI, 1937, p. 140.

MAYER (R.-L.). — *Biol. méd. Suppt.* 1937, p. 75.

MILLER. — *Arch. of Diseases of Child.*, 1930, p. 75.

PATON, (J.-P.). et EATON (J.-C.). — *Lancet*, 1937, n° XX,
p. 1159-62.

POSNER (I.), OUTHRIË (N.-W.) et MATTICE (M.-R.). —
Journ. of Labor. et Clin. Méd., Mai 1938, p. 804.

STOKVIS. — *Ned tijdschr. v. Geneesk.*, T. II, 1902, p. 678.

TALMA. — *Ned. tijdschr. v. Geneesk.*, T. II, 1902, p. 721.

VAN DEN BERGH (H.). — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*,
1905, p. 38.

— *Klin. Woch.* 1922, p. 1930.

VAN LIER. — *Thèse d'Utrecht*, 1933.

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e

113